

От многокомпонентного патогенеза диабета 2 типа к кардиологическим показаниям у антигипергликемических препаратов

Профессор Руюткина Л.А.
Кемерово, 10 октября 2019

2016: β -центрическая модель патогенеза СД2



Взаимодействие между периферической и центральной инсулинорезистентностью



- **КРГ:** кортикотропин-рилизинг гормон, **ЭР** – эндоплазматический ретикулум; **НАДФН** - никотинамидадениндинуклеотидфосфат; **UPR**- реакция несвернутых белков

Как связать периферическую и
центральную ИР в
клинической практике?
Где «сердце» коморбидности?

Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

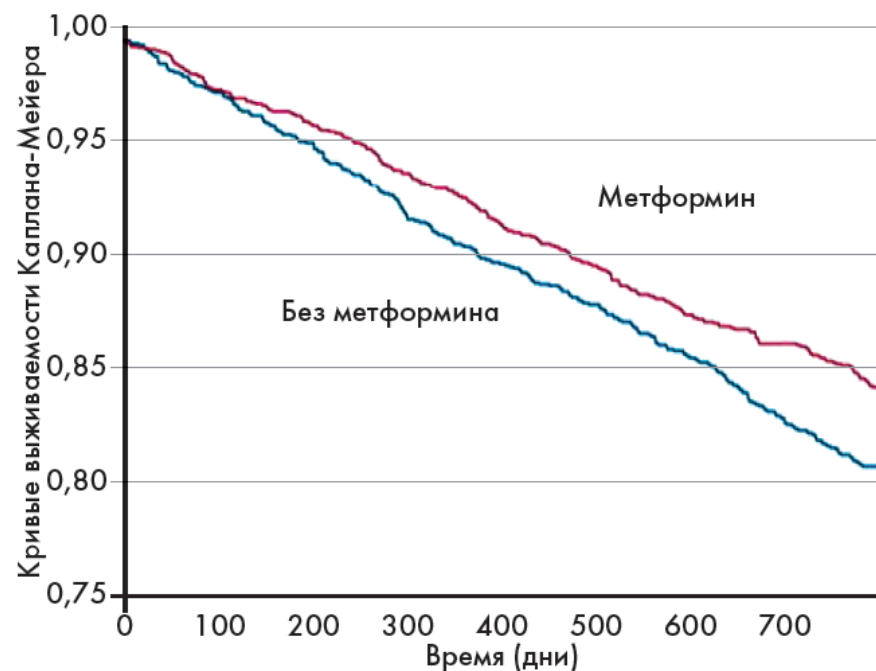


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от лечения метформином (адаптировано [32]).
Примечания: р-значение = 0,01 (лог-ранговый).

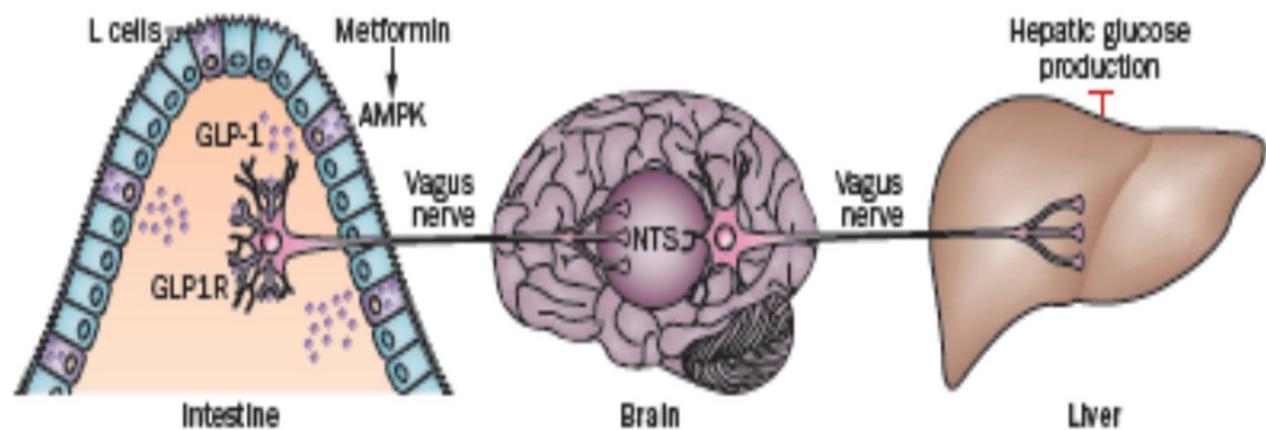
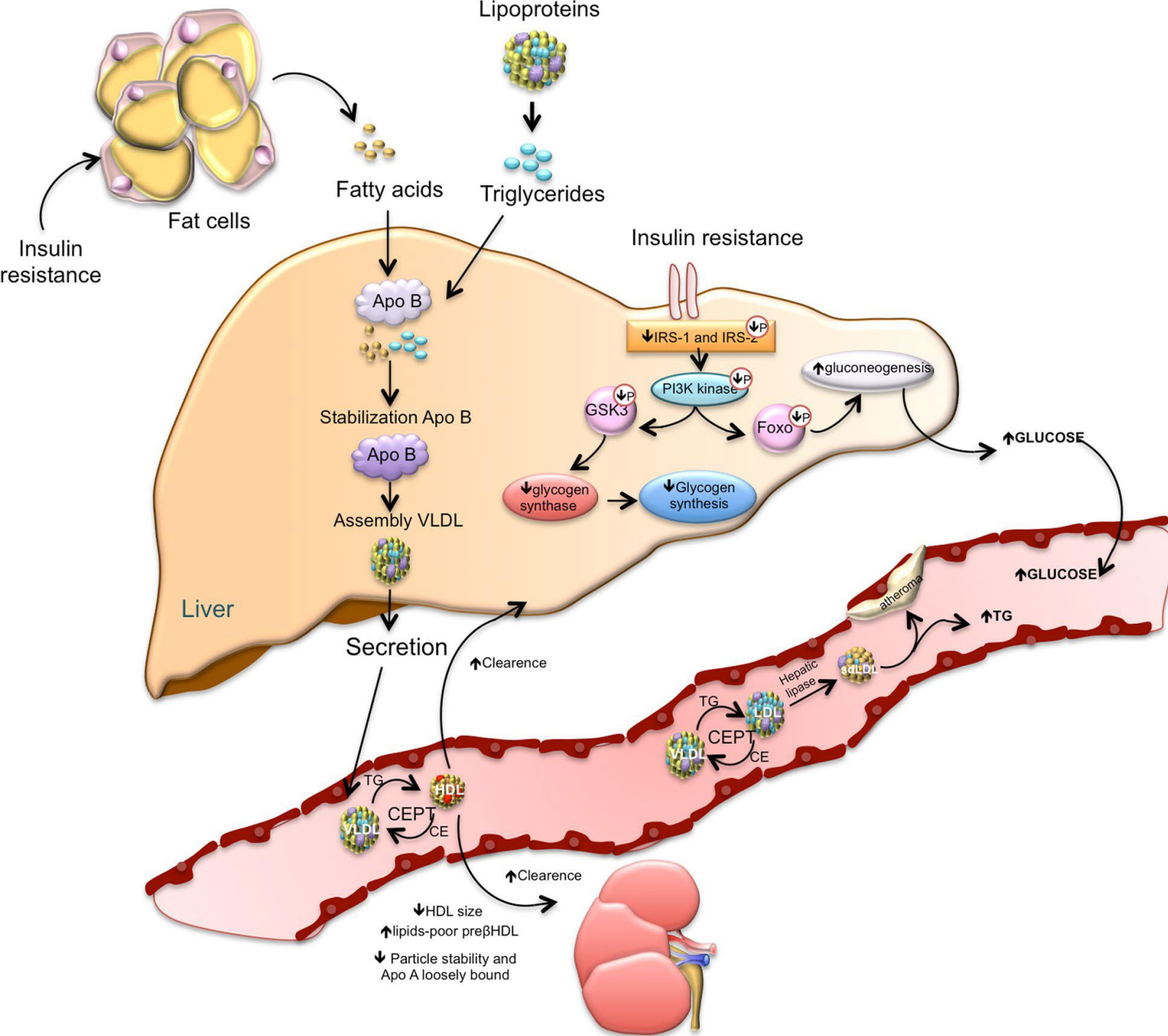


Рис. 2. Представление об оси желудочно-кишечный тракт – головной мозг – печень (gut – brain – liver) (адаптировано [45]).



Упрощенная модель инсулинорезистентности:

↓ супрессивных эффектов инсулина на липолиз в адипоцитах → ↑ приток СЖК в печень → стимуляция секреции ЛПОНП → гипертриглицеридемия

Участие почки в метаболизме липидов

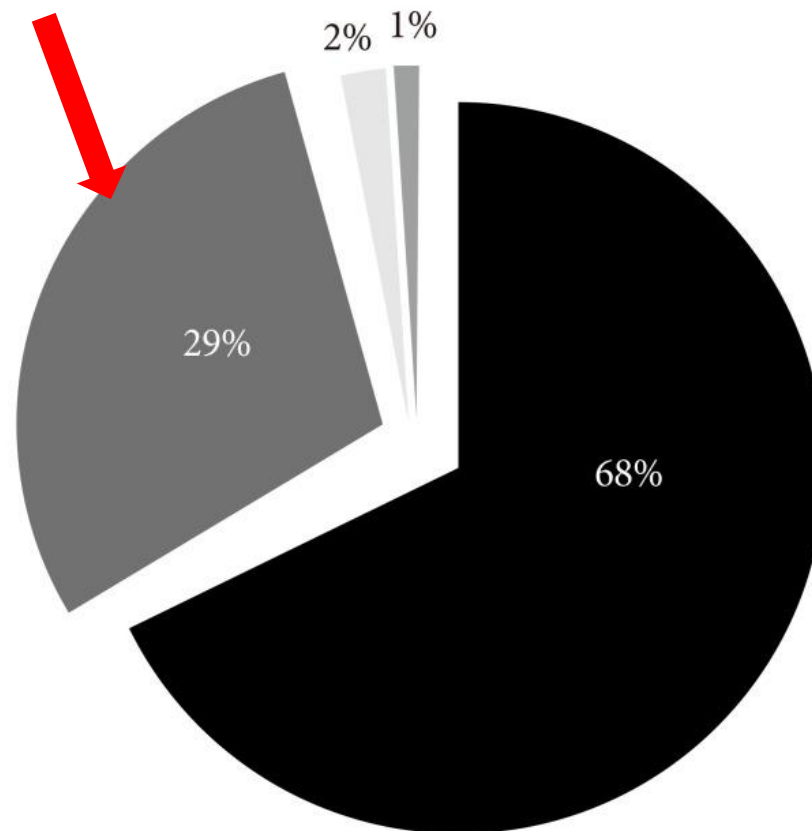
В метаболизме глюкозы ИР приводит к ↓ синтеза гликогена в печени и ↑ печеночного глюконеогенеза

ССЗ ← Метаболический синдром → СД 2 типа



Характер дисфункции щитовидной железы у пациентов с метаболическим синдромом (n=358)

- Euthyroidism
- Hypothyroidism
- Subclinical hypothyroidism
- Subclinical hyperthyroidism



Тиреоидный статус и Метаболический синдром

- **Уровни ТТГ** у эутиреоидных подростков и взрослых тесно связаны с кардиометаболическими рисками; **в рамках верхних квартилей референса повышен риск наличия ИР/МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА¹**
- **TEHRAN THYROID STUDY (1999-2011 гг): положительная зависимость между изменениями ТТГ и ОТ** и, наоборот, отрицательная связь изменений уровней **сТ4** и массы тела в динамике у мужчин и женщин²

¹Thyroid. 2016;26(10):1441-1449; ²Eur J Endocrinol., 2016;175 (4):247

Insulin Resistance in Brain and Possible Therapeutic Инсулинорезистентность головного мозга и возможные терапевтические перспективы

- Рацион питания с чрезмерным калоражем и высоким содержанием жиров → ИР → к митохондриальной дисфункции и стрессу эндоплазматического ретикулума в гипоталамусе → к ожирению и сахарному диабету
- Фармакологические методы лечения, которые **повышают чувствительность к инсулину в головном мозге и гипоталамусе**, могут дать новое представление о профилактике деменции, ожирения и СД 2 типа в будущем

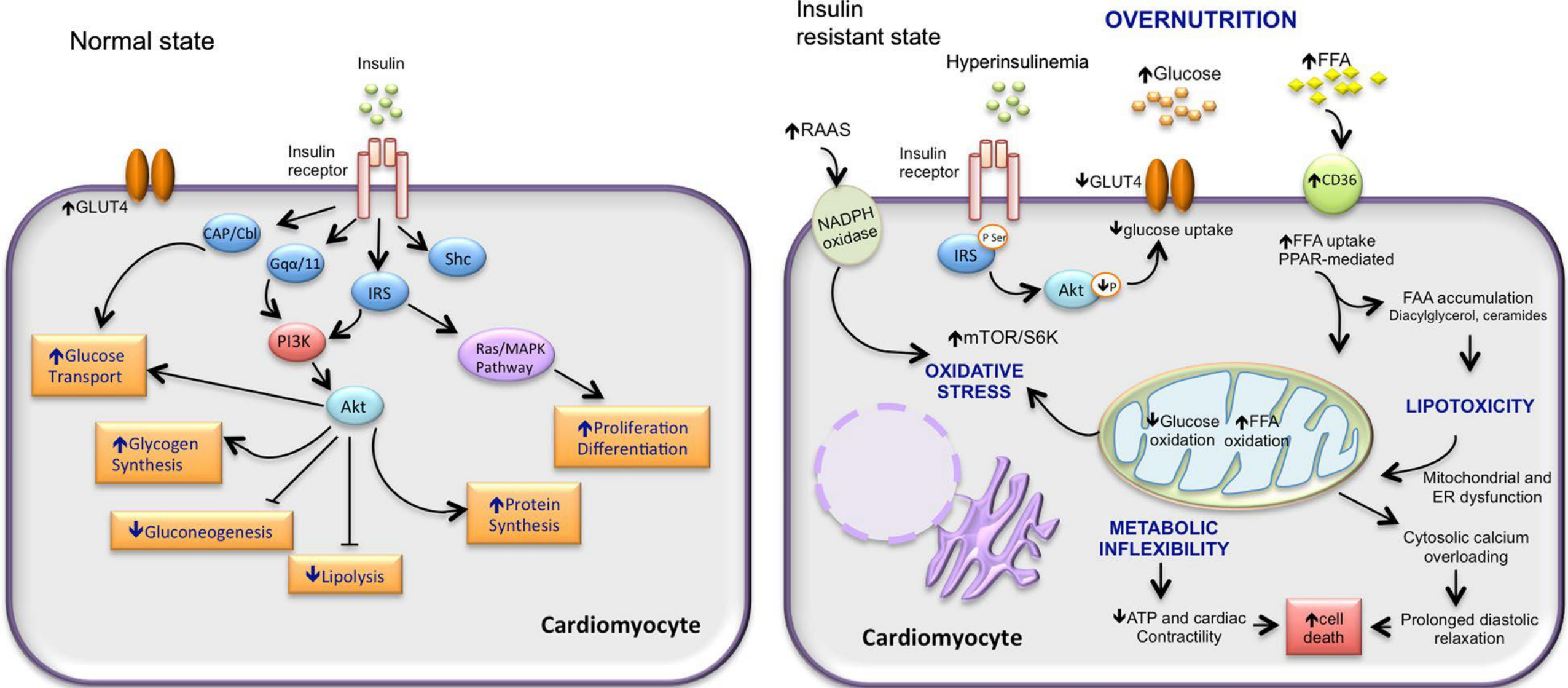
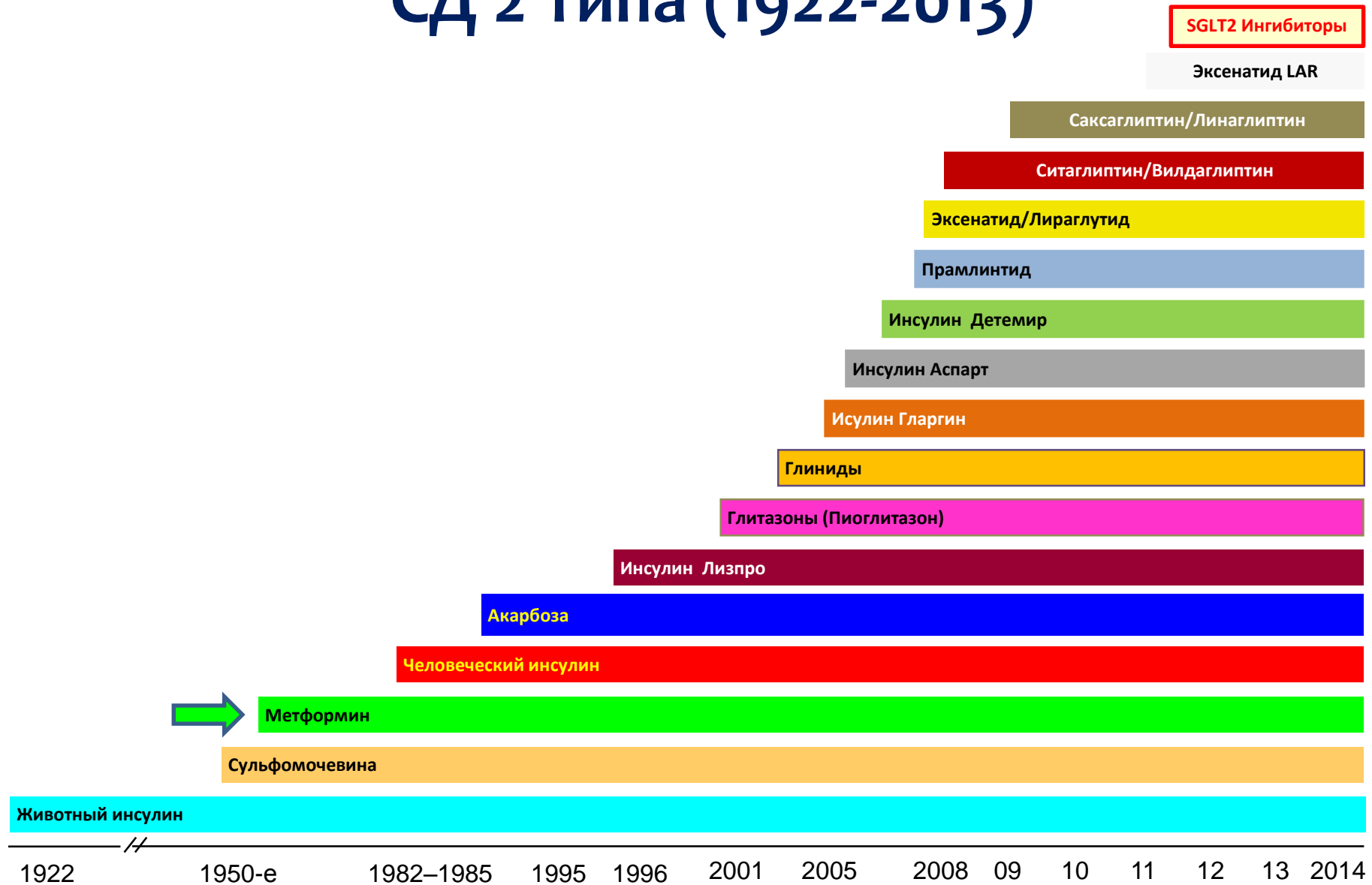


Fig. 2 Mechanisms implicated in the development of diabetic cardiomyopathy. Normally, the insulin signaling regulates the glucose and lipids metabolism in heart. Insulin resistance produces a metabolic derangement that results in high lipid oxidation and low of glucose oxidation. The activation of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) can cause mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress and oxidative stress. This can results in abnormal Ca²⁺ handling and low ATP production leading to cardiomyocyte death. ER endoplasmic reticulum, FFA free fatty acids

Метформин и уровни ТТГ

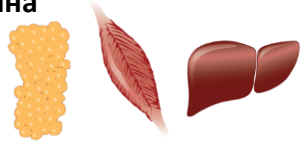
- **Известный ТТГ-снижающий эффект метформина у пациентов:**
 - * с диабетом на терапии левотироксином;
 - * с эутиреозом с высоко-нормальными уровнями ТТГ
- **Метформин** проникает через гематоэнцефалический барьер → центральные эффекты на гипоталамус → ↓ТТГ
- **Вывод:** переоценка функции щитовидной железы в течение 6-12 месяцев после начала приема метформина


Эволюция препаратов для лечения СД 2 типа (1922-2013)




Ингибиторы почечного SGLT2 : инсулиннезависимый механизм действия в лечении СД 2 типа¹⁻⁴

Инсулинзависимые механизмы

- 1 Действие инсулина**
 - Тиазолидиндионы
 - Метформин

Жировая ткань, мышцы и печень
- 2 Секреция инсулина**
 - Производные СМ
 - Агонисты ГПП-1 *
 - Ингибиторы ДПП-4 *
 - Меглитиниды

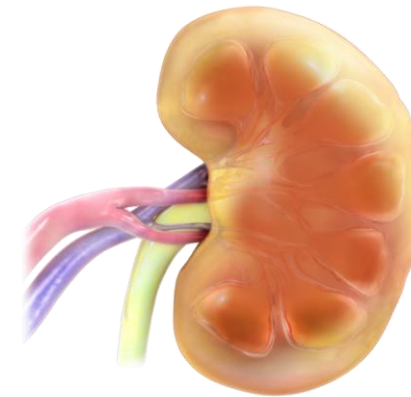
Поджелудочная железа
- 3 Заместительная терапия**
 - Инсулин



Увеличение утилизации глюкозы

Инсулиннезависимый механизм

Ингибирование SGLT2

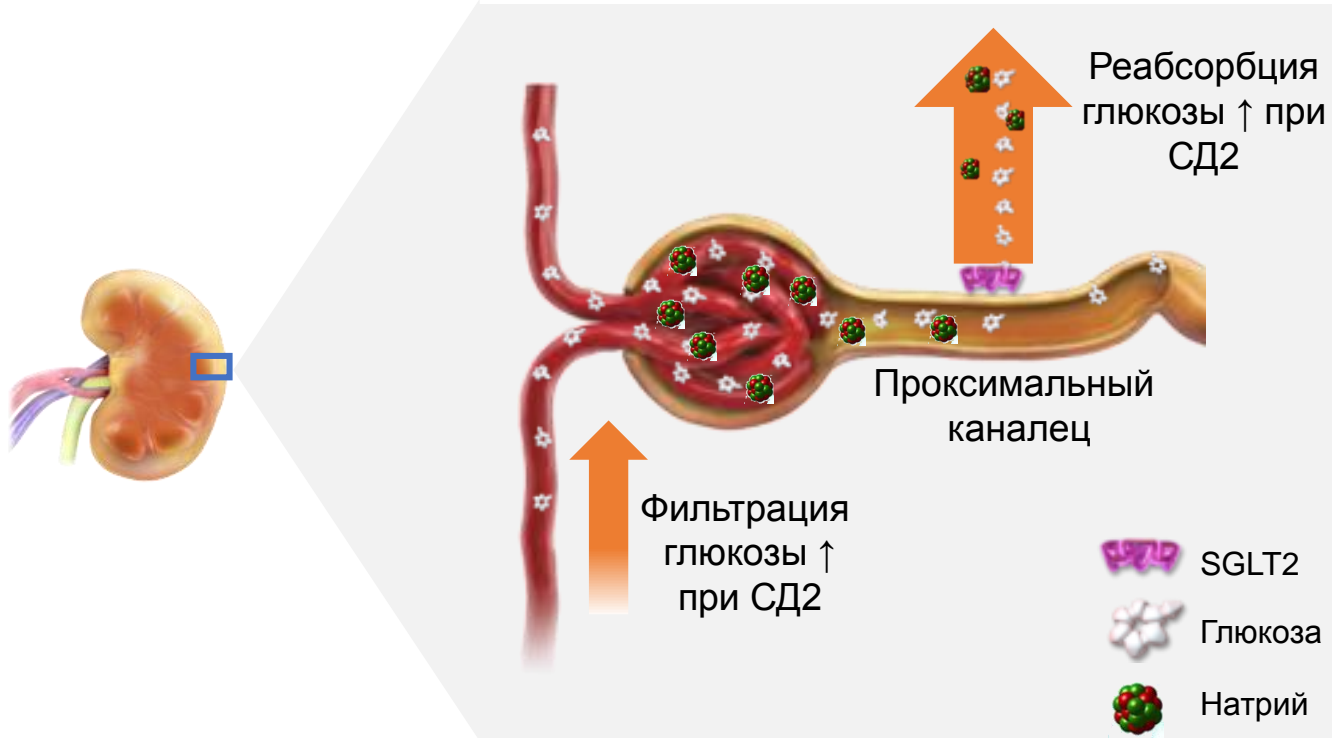


Экскреция глюкозы / потеря калорий

* Помимо увеличения секреции инсулина, который является основным механизмом действия, агонисты ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 также уменьшают секрецию глюкагона.

1. Washburn WN. *J Med Chem.* 2009;52(7):1785–1794.
2. Bailey CJ. *Curr Diab Rep.* 2009;9(5):360–367.
3. Srinivasan BT, et al. *Postgrad Med J.* 2008;84(996):524–531.
4. Rajesh R, et al. *Int J Pharma Sci Res.* 2010;1(2):139–147.

Ингибитор SGLT2 блокирует реабсорбцию натрия и глюкозы, что приводит к снижению нескольких факторов риска¹⁻⁴



Влияние на «традиционные» факторы риска при применении iSGLT2

HbA_{1c} Снижение на 0.89% от исходного к 24 неделе¹

Вес Снижение массы тела на ~3 кг от исходного к 24 неделе^{2,3}

Сист АД Снижение АД на 5,1 мм рт.ст. от исходного на 24 неделе⁴

Воздействие iSGLT2 на функцию почек

А/Кр Снижает альбуминурию (-33%) в дополнение к иАПФ/БРА к 12 неделе⁶

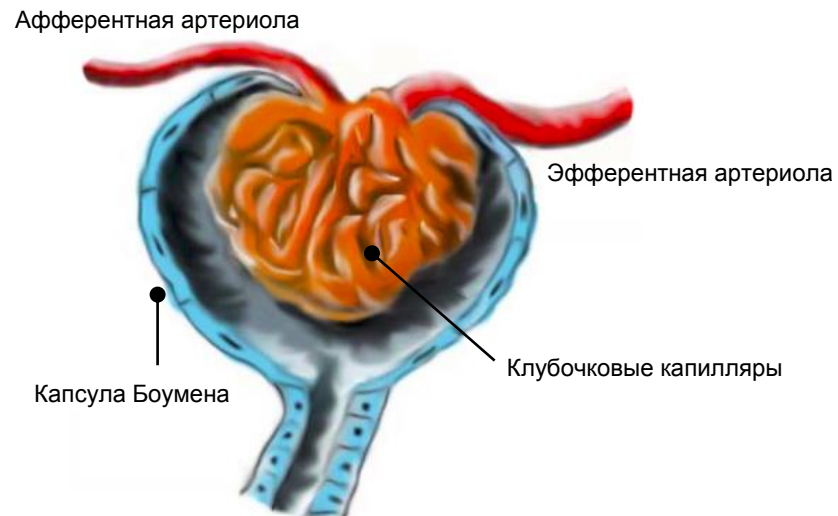
рСКФ Остается стабильной до 4 лет⁵

Ингибиторы SGLT2 и блокаторы РААС снижают гиперфилтрацию с помощью взаимодополняющих механизмов¹⁻³

Ингибиторы SGLT2

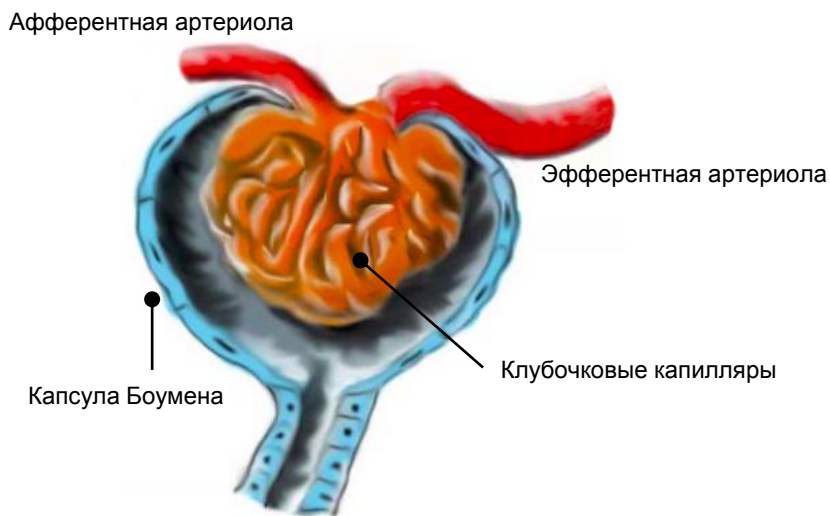
Сужение приносящей артериолы¹⁻³

Увеличение доставки Na⁺ к macula densa¹⁻³



Блокаторы РААС

Расширение выносящей артериолы¹



КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

- Снижение давления в клубочке^{1,3}
- Уменьшение альбуминурии^{1,2}

- Снижение давления в клубочке^{1,3}
- Уменьшение альбуминурии⁴

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

1. Van Bommel EJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(4):700-710. 2. Seidu S, et al. *Prim Care Diabetes.* 2018;12(3):265-283. 3. Cherney DZ, et al. *Circulation.* 2014 Feb 4;129(5):587-97. 4. Heerspink HJ, et al. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 2:S325-9. 5. Adapted from: Shiraiishi M, et al. *FASEB J.* 2003;17(15):2284-6.



ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ SGLT2

~~SGLT2
ингибитор~~

Косвенные защитные эффекты для почек

- Улучшение гликемического контроля
- Повышение чувствительности к инсулину
- Снижение АД
- Снижение веса, массы жировой ткани

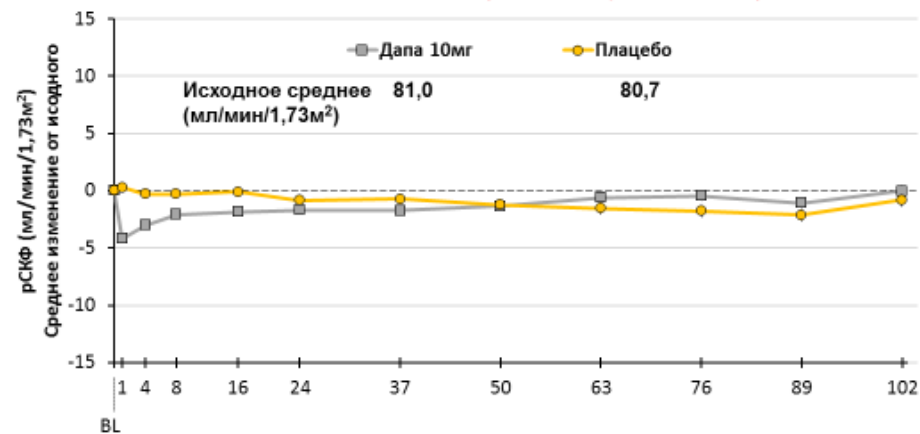


Прямые защитные эффекты для почек

- Уменьшение гиперfiltrации
- Снижение глюкозотоксичности (гипертрофии, цитокиновый ответ)
- Уменьшение гиперурикемии
- Уменьшение камнеобразования

Функция почек стабильна со временем

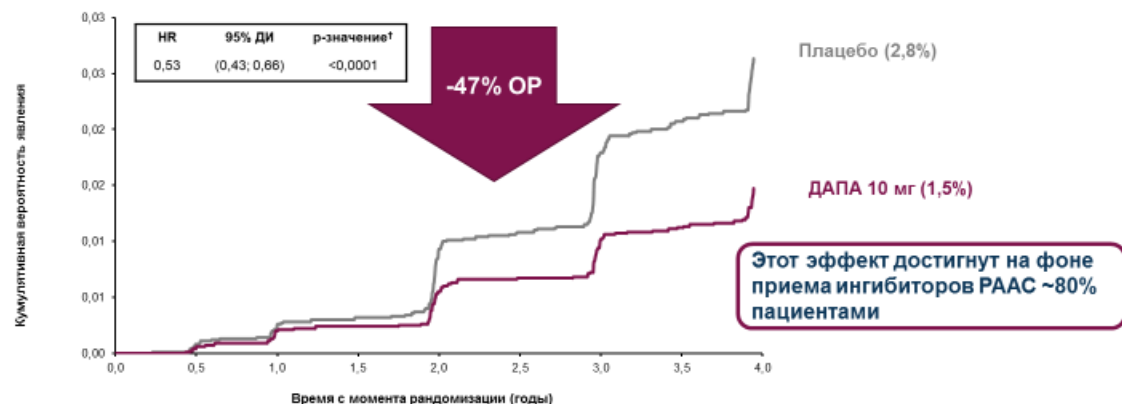
Изменение оценивалось по СКФ (по формуле MDRD)



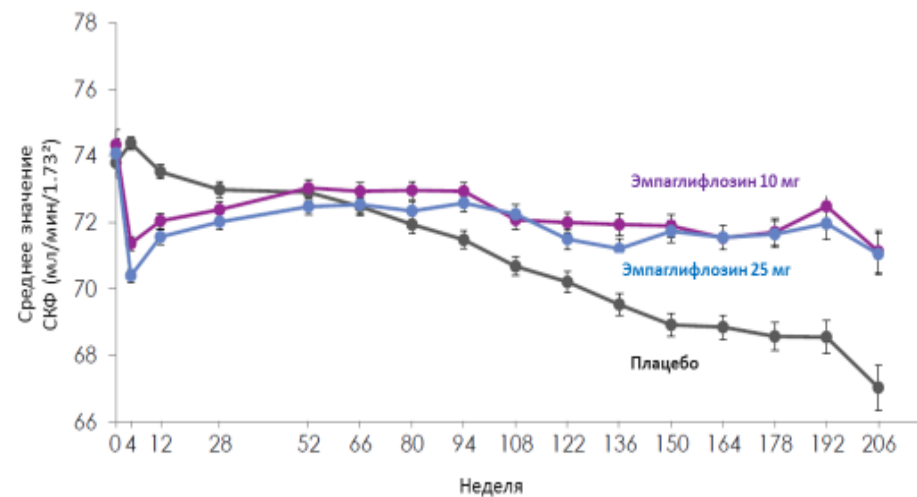
Число пациентов	1	4	8	16	24	37	50	63	76	89	102
Дапа 10 мг	2026	1697	1655	1777	1600	1663	712	692	656	627	
Плацебо	1955	1629	1570	1671	1513	1558	605	585	551	521	

MDRD = Modification of Diet in Renal Disease

DECLARE-TIMI 58: специфическая почечная конечная точка (снижение рСКФ на $\geq 40\%$, тХПН или почечная смерть)



Изменение СКФ на фоне лечения эмпаглифлозином



	1	4	8	16	24	37	50	63	76	89	102
Плацебо	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262
Эмпаглифлозин 10 мг	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314
Эмпаглифлозин 25 мг	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340

СКФ-скорость клубочковой фильтрации



EMPA-Reg Outcome: функция почек
Американская ассоциация нефрологов
(ASN) 2015, Сан Диего

Параметр	Изменения (%)
Впервые выявленная ХБП или прогрессирующее ухудшение функции почек	-39
Впервые выявленная макроальбуминурия	-38
Увеличение вдвое сывороточного креатинина	-44
Случаи терминальной стадии ХБП	-55

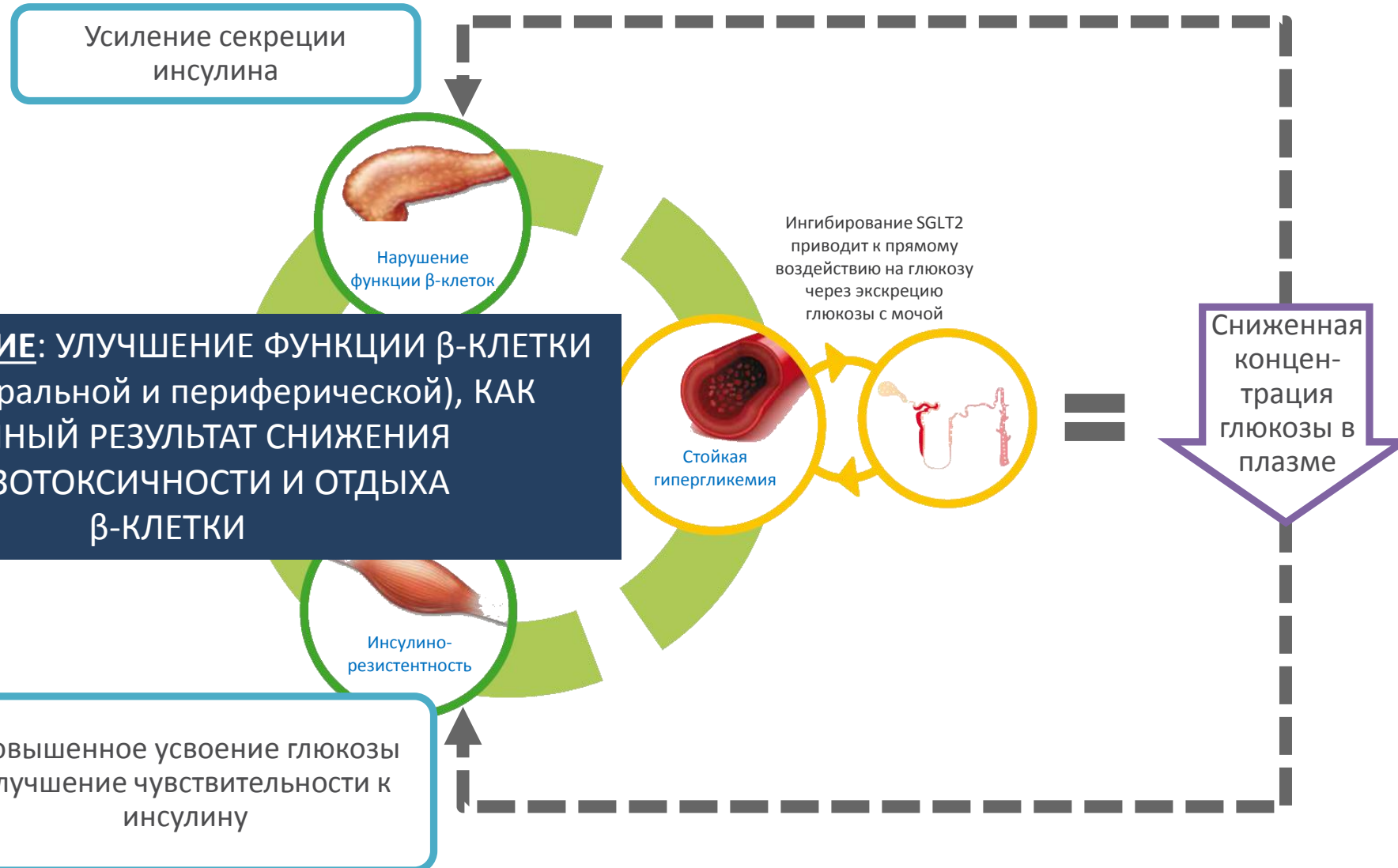
Pathophysiological Pathways in T2DM

Где здесь прячется ИР?



HGP = hepatic glucose production

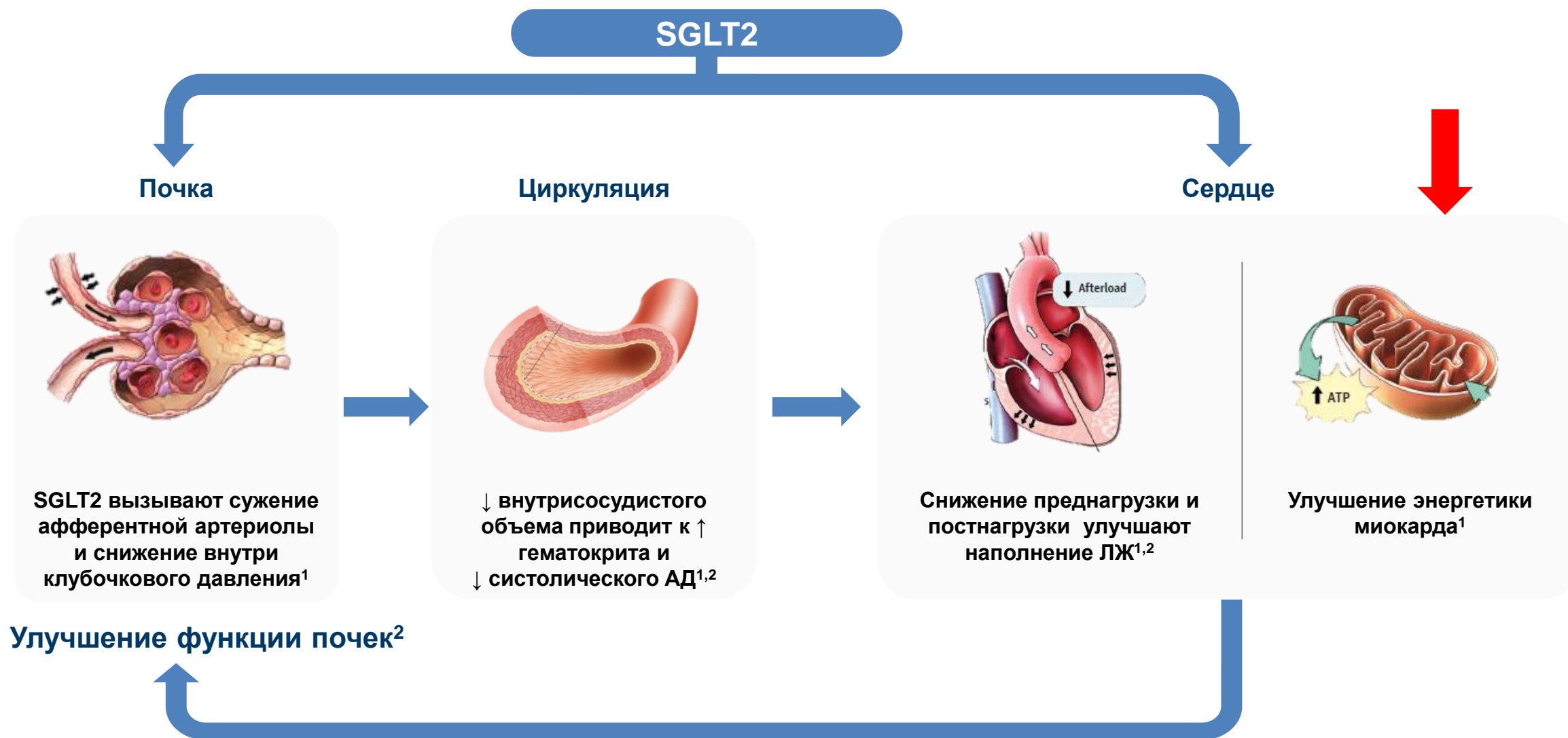
Потенциальные результаты воздействия на гипергликемию, инсулинорезистентность и функцию β -клеток



ПРЕДПОЛОЖЕНИЕ: УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ β -КЛЕТКИ И \downarrow ИР (центральной и периферической), КАК КОСВЕННЫЙ РЕЗУЛЬТАТ СНИЖЕНИЯ ГЛЮКОЗОТОКСИЧНОСТИ И ОТДЫХА β -КЛЕТКИ

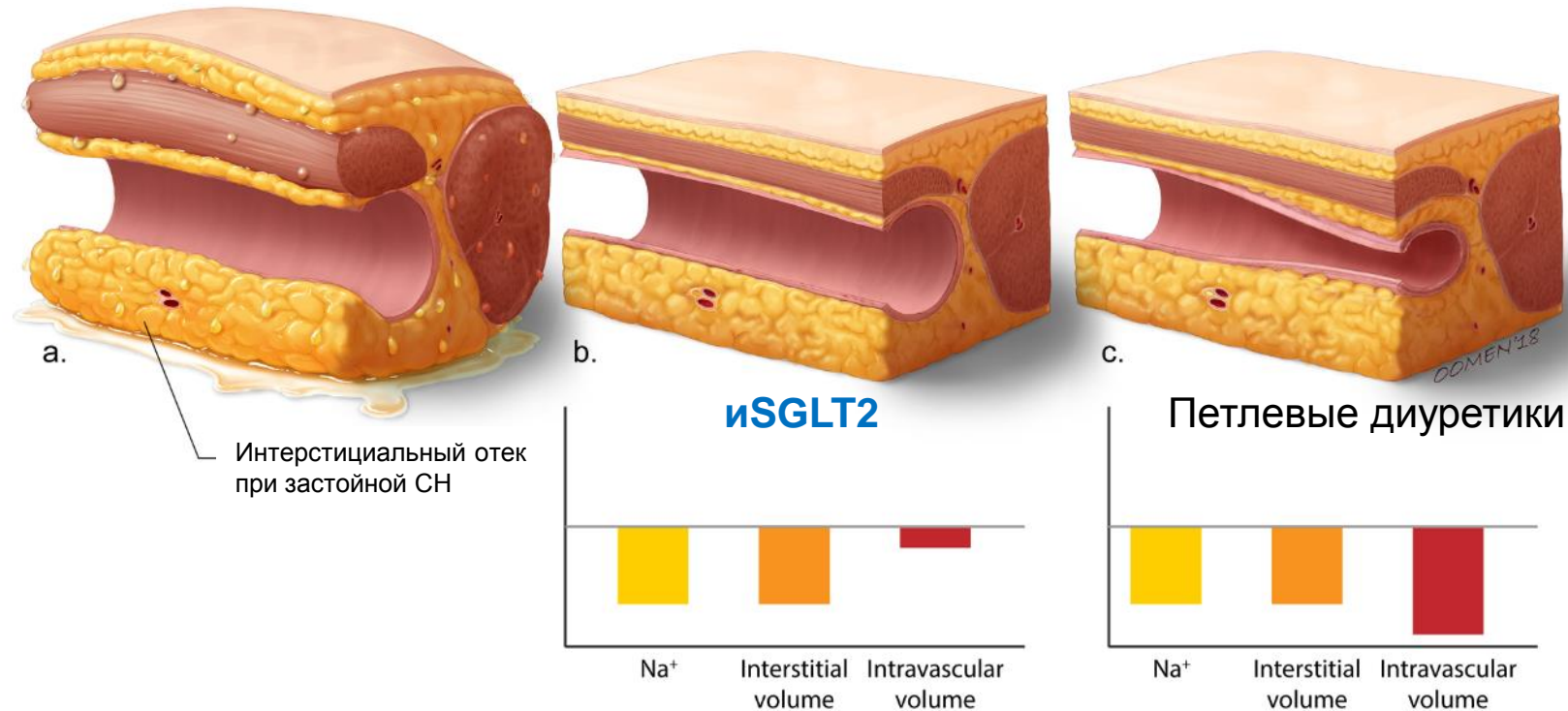
Существует ряд предполагаемых механизмов для объяснения кардио- и нефропротективных механизмов и SGLT2

2016-17



В противоположность петлевым диуретикам, иSGLT2 снижают интерстициальный объем больше, чем внутрисосудистый

2018

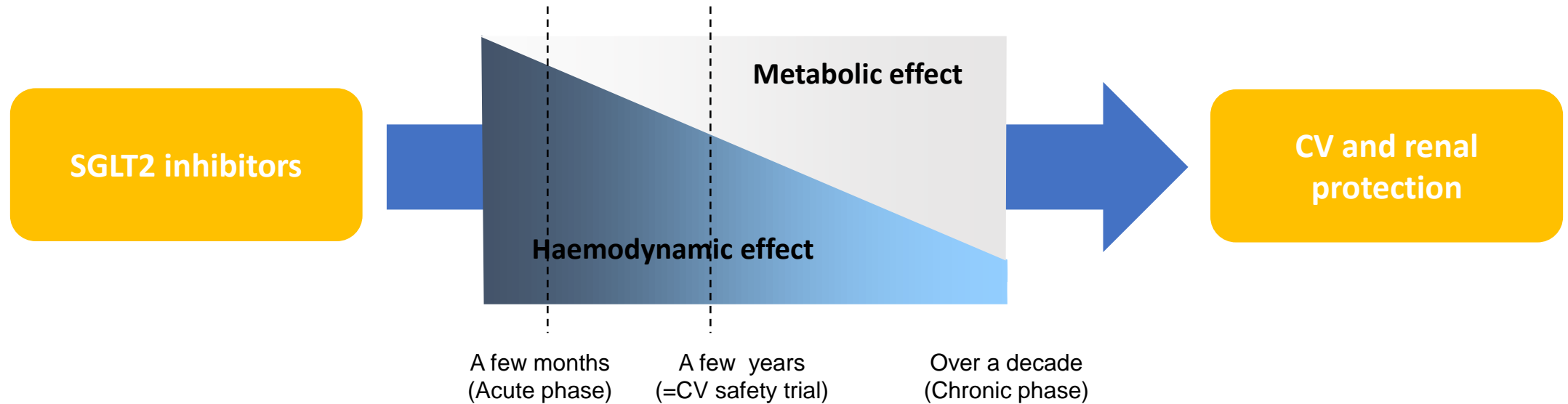


- Ингибиторы SGLT2 могут дифференциально регулировать интерстициальный и внутрисосудистый объем по сравнению с петлевыми диуретиками
- Интерстициальный отек проявляется у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (а)
- Ингибиторы SGLT2 могут снижать интерстициальный объем с минимальным изменением объема крови (б), тогда как петлевые диуретики могут приводить к уменьшению как интерстициального, так и внутрисосудистого объема (с)
- Это дифференциальное регулирование объема ингибиторами SGLT2 (интерстициальное > внутрисосудистое) может ограничивать рефлекторную нейрогуморальную стимуляцию, которая возникает при снижении внутрисосудистого объема

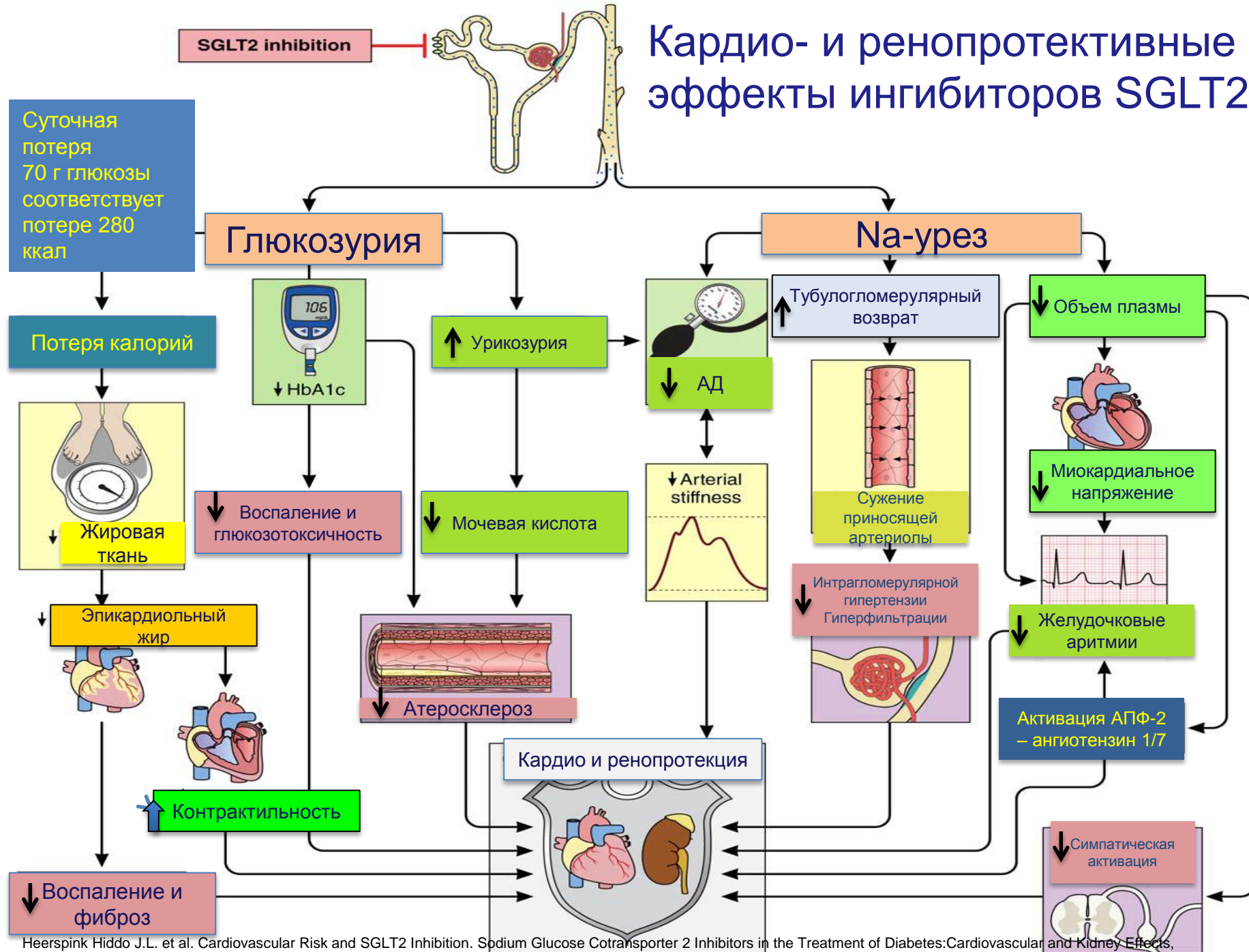


Short-term Haemodynamic Benefits of SGLT2 Inhibitors May Translate to Long-term Metabolic Benefits

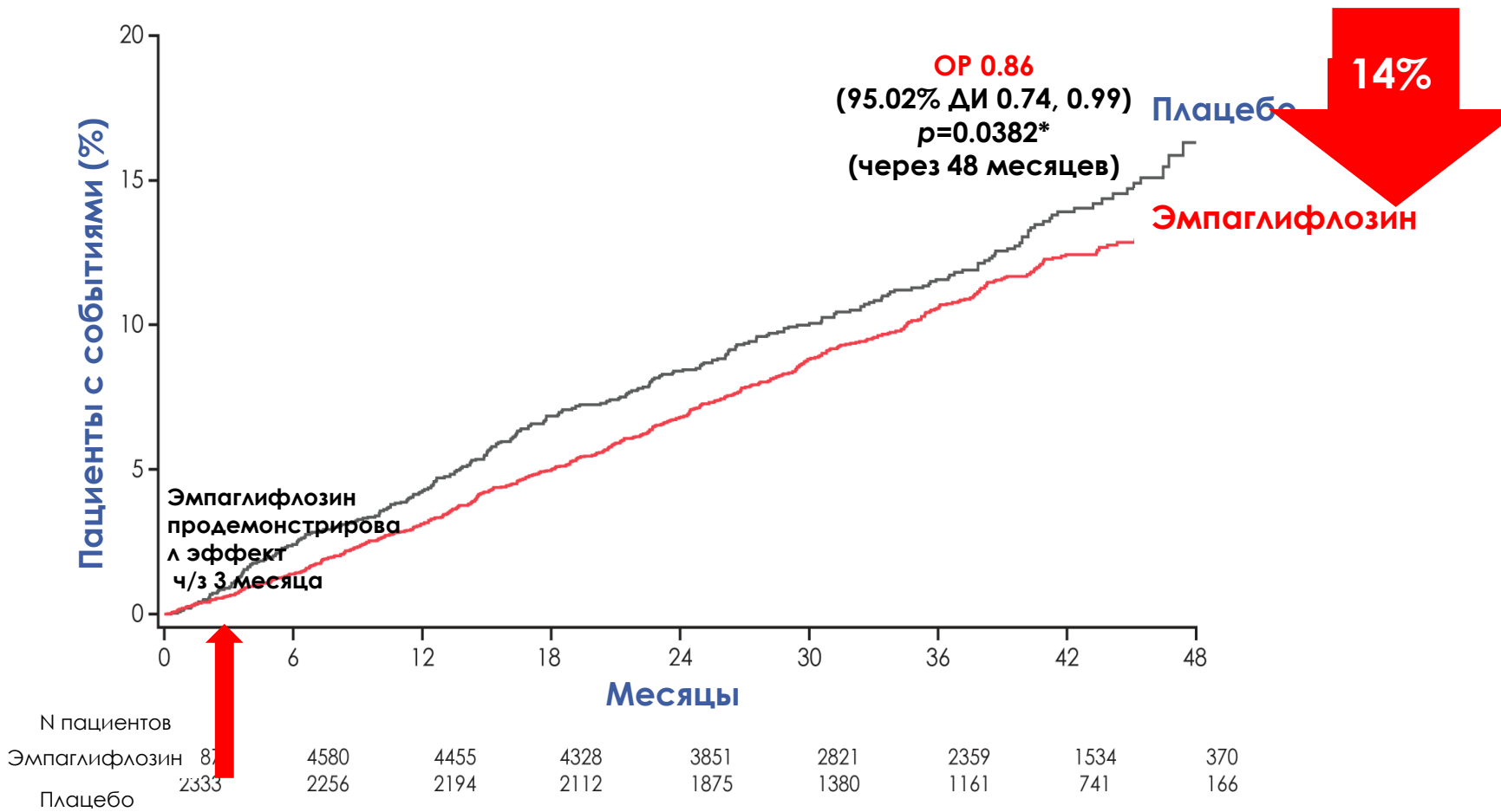
- Показано, что ингибирование SGLT2 приводит к сердечно-сосудистым преимуществам в CVOT, например **EMPA-REG**
- Считается, что гемодинамические механизмы играют роль в сердечно-сосудистой и почечной защите (особенно при сердечной недостаточности и ХБП), также было высказано предположение, что эти механизмы могут также приводить к долгосрочным метаболическим эффектам.



Кардио- и ренопротективные эффекты ингибиторов SGLT2



Первичная комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда без смертельного исхода и инсульт без смертельного исхода **снижение риска на 14%**

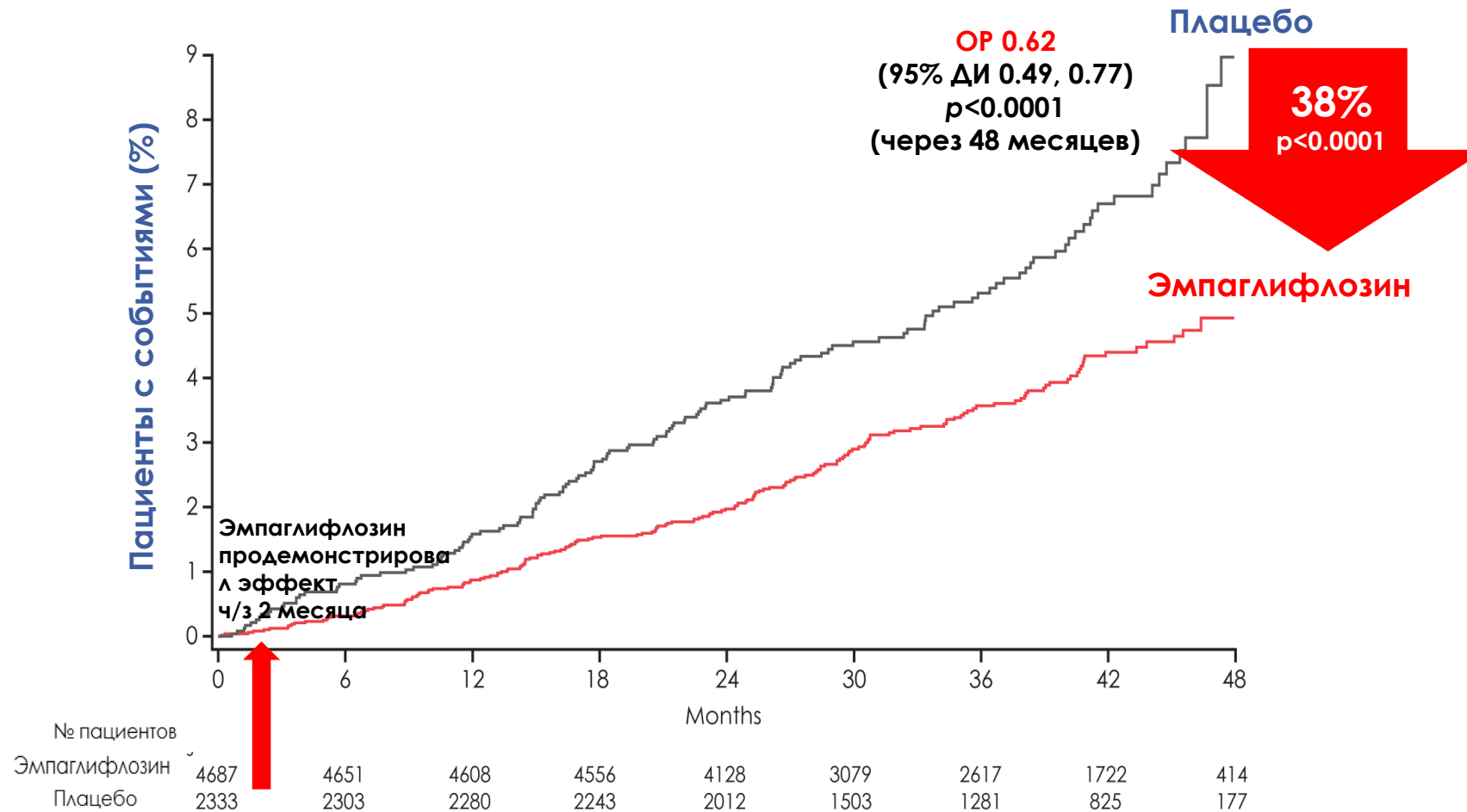


ОР, отношение рисков

* Проводилось двустороннее тестирование на превосходство, если $p \leq 0.0498$

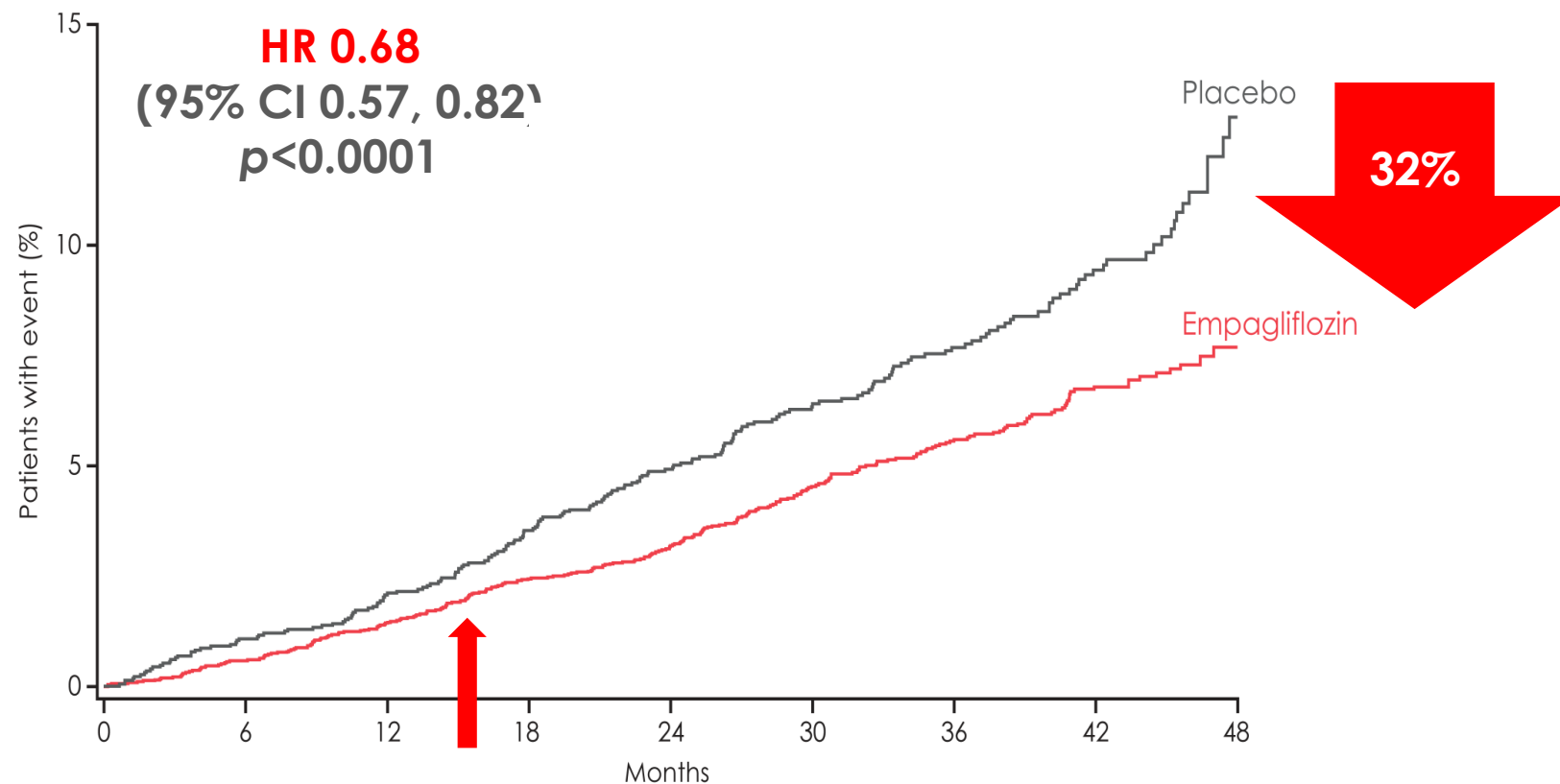
Сердечно-сосудистая смерть

снижение риска на 38%



ОР, отношение рисков

Общая смертность

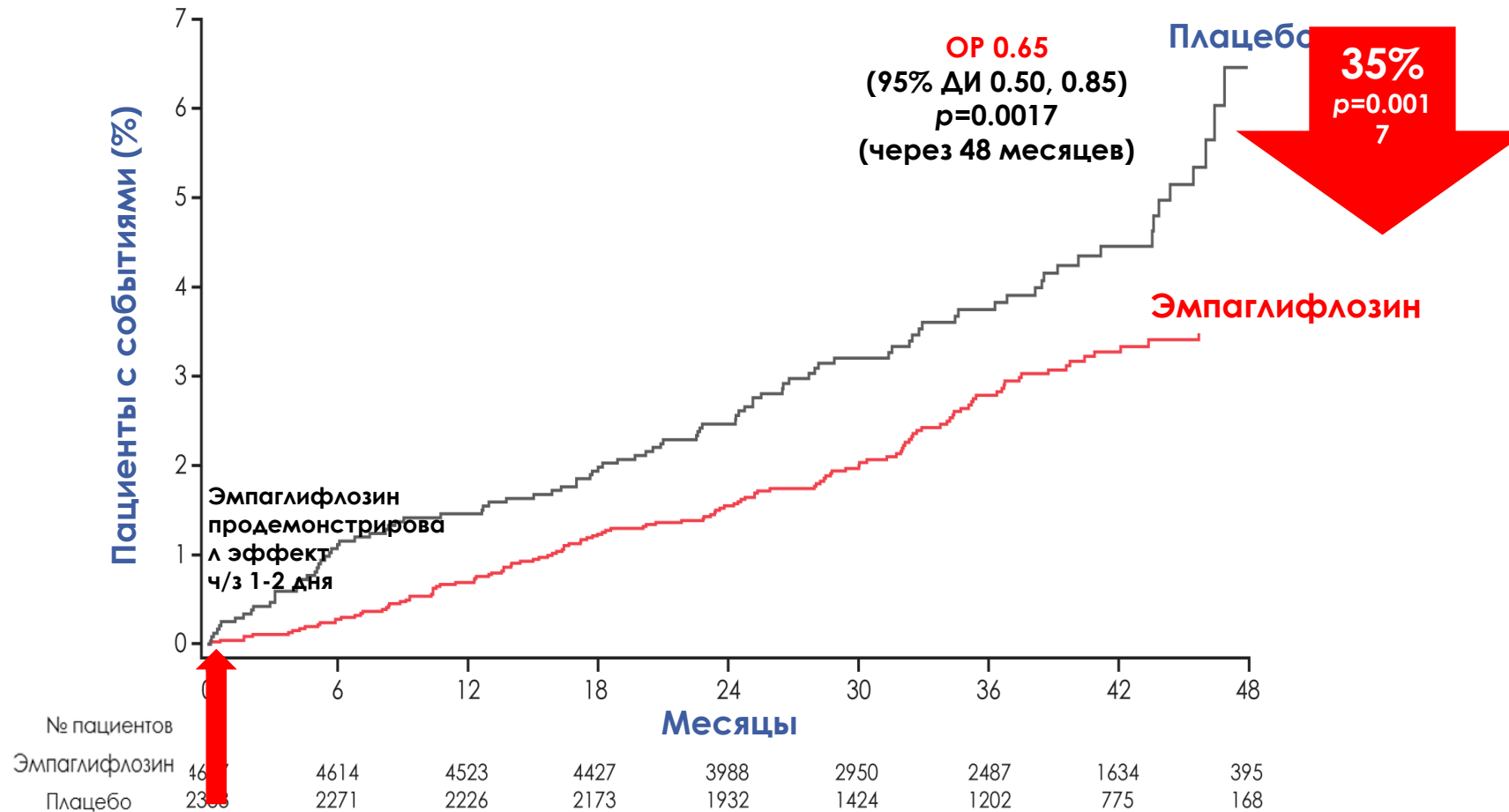


No. of patients									
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Kaplan-Meier estimate. HR, hazard ratio

Госпитализация по причине сердечной недостаточности

снижение риска на 35%



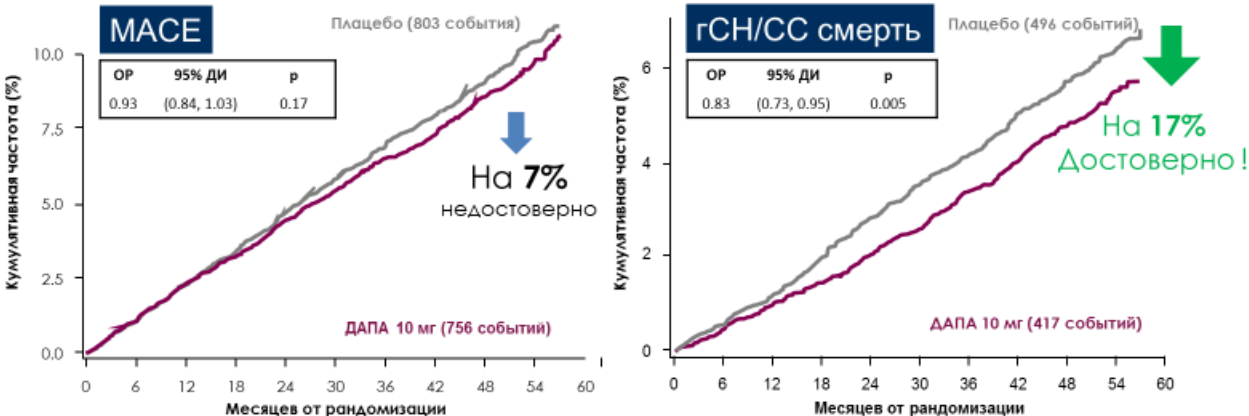
ОР, отношение рисков

Одобрено в Российской Федерации: *Эмпаглифлозин*

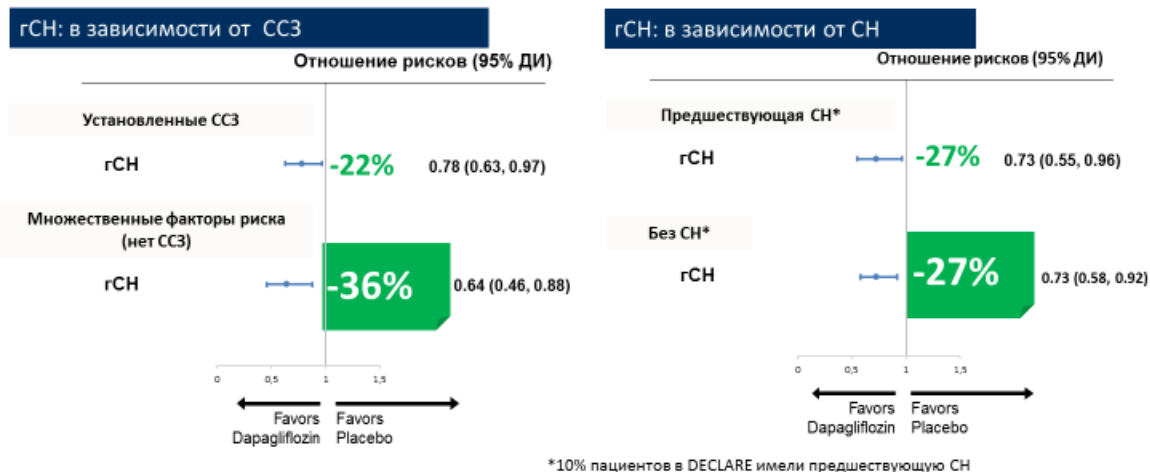
- **Показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском*** в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний **с целью снижения:**
- *общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности;*
- *сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности*

- *** Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний:**
ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий,
ИБС с поражением одного коронарного сосуда,
ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов);
ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе;
заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без)

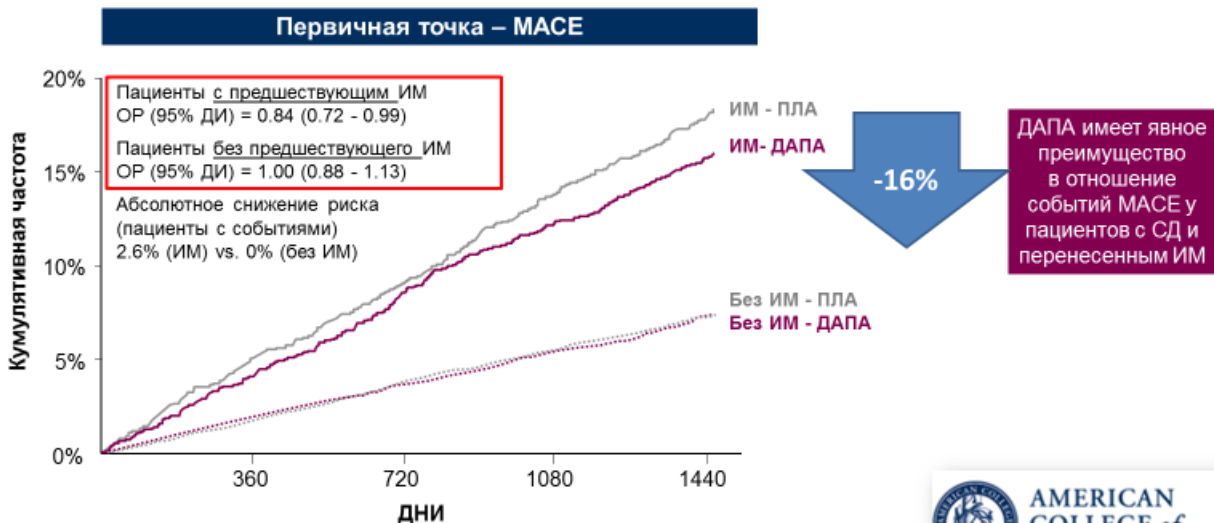
Пациенты, принимавшие ДАПА имели меньше количество событий МАСЕ и значимое снижение гСН/СС смерти по сравнению с плацебо



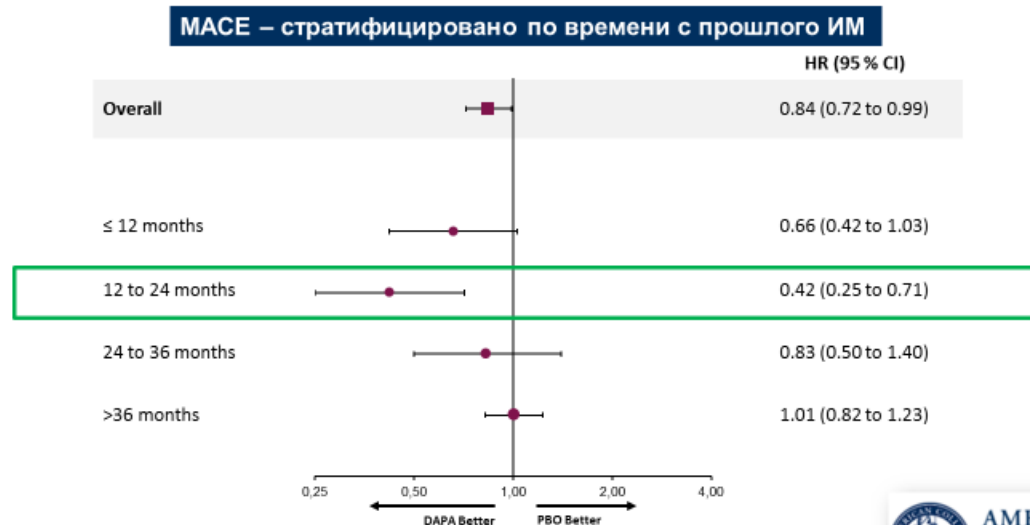
ДАПА предотвращает госпитализации СН в широкой популяции пациентов с СД2 независимо от истории ССЗ или СН



пациентов с СД и предшествующим инфарктом миокарда дапаглифлозин снижал МАСЕ на 16% с 4-летним NNT 39



Преимущество дапаглифлозина в снижении МАСЕ было наибольшим в первые 24 месяца после перенесенного ИМ



Prior MI was a prespecified subgroup of interest in DECLARE-TIMI-58. CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; HR = hazard ratio; MACE = major adverse cardiovascular events; MI = myocardial infarction; NNT = number needed to treat; PBO = placebo; T2D = type 2 diabetes. Furtado RHM et al. Online ahead of print. Circulation. 2019.

CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; HR = hazard ratio; MACE = major adverse cardiovascular event; MI = myocardial infarction; PBO = placebo. Furtado RHM et al. Online ahead of print. Circulation. 2019.



2018 ADA/EASD консенсус

Первая линия терапии

Metformin

+ управление весом и физическая активность

Диагноз ССЗ или ХБП
атеросклеротические ССЗ

ГПП1 или/или SGLT2i

...с доказанным СС преимуществом

СН или ХБП

SGLT2i

or ГПП1

если HbA_{1c} выше цели

DPP-4i или Basal Insulin

TZD или SU

...с доказанной СС безопасностью

Диагноз ССЗ или ХБП не установлен

проблемы гипогликемий

SGLT2i или GLP-1

TZD или DPP-4i

Если HbA_{1c} выше цели

Интенсификация (комбинация)
Исключение - комбинация DPP-4i GLP-1

если HbA_{1c} выше цели

Basal Insulin или SU

...с низким риском возникновения гипогликемии

проблемы веса

GLP-1 или/или SGLT2i

...with good efficacy for weight loss

Если HbA_{1c} выше цели

Интенсификация (комбинация)

если HbA_{1c} выше цели

предпочтение DPP-4i
или применение с осторожностью

SU или Basal Insulin

или TZD

проблемы стоимости

SU или TZD

If HbA_{1c} above target

Интенсификация (комбинация)

если HbA_{1c} выше цели

Basal Insulin или

DPP-4i или SGLT2i

...с низкой стоимостью

6.1.6. ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ВЫБОРА САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Наличие сердечно-сосудистых факторов риска	Возможно эффективны в качестве первичной профилактики: • иНГЛТ-2 • арГПП-1	• метформин • ПСМ • иДПП-4 • ТЗД • акарбоза • инсулины	
Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза (ACC3) ¹ (кроме сердечной недостаточности)	• иНГЛТ-2 ² • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид ⁶)	• метформин • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • акарбоза • инсулины	• ПСМ (глибенкламид)
Сердечная недостаточность	• иНГЛТ-2	• метформин • ПСМ (осторожность при выраженной декомпенсации) • иДПП-4 • арГПП-1 • акарбоза • инсулины (осторожность на старте)	• ПСМ (глибенкламид) • ТЗД • иДПП-4 (саксаглиптин)
ХБП С 1-3а (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м ²)	• иНГЛТ-2 • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид ⁶) • ПСМ (гликлазид МВ) ³	• метформин • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • акарбоза • инсулины	• ПСМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)

² В исследованиях, выполненных на различающихся популяциях пациентов с СД 2 типа, иНГЛТ-2 показали следующие результаты:

- **Эмпаглифлозин в EMPA-REG Outcome (98% участников с ACC3):** снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки 3P-MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), снижение общей смертности на 32%, сердечно-сосудистой смертности на 38%, снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 38%;
- **Канаглифлозин в программе CANVAS (65% участников с ACC3 и 35% с ФР):** снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки 3P-MACE (см. выше), снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 13%;
- **Латаглифлозин в DECLARE-TIMI 58 (40% участников с ACC3 и 60% с ФР):** тенденция к снижению комбинированной конечной точки 3-MACE, не достигшую статистической достоверности; снижение на 17% частоты развития событий комбинированной первичной конечной точки (госпитализация по поводу ХСН и/или сердечно-сосудистая смерть). В субанализе у больных с ИМ в анамнезе также было показано снижение комбинированной конечной точки 3P-MACE на 16%.

³ Возможно, определенный вклад вносит улучшение гликемического контроля

Подход к терапии СД 2
типа в ретроспективе: 10
лет назад

- Сильный **сахароснижающий**
- Низкий риск гипогликемий
- ~~Нейтральность в отношении набора~~
↓ массы тела
- Безопасность

**Подход к терапии СД 2 типа
сегодня:**

- * **Кардиобезопасность/протекция**
- **Антигипергликемический/
глюкозозависимый**
- Низкий риск гипогликемий
- Коррекция массы тела
- *Безопасность*
- *Плейотропные эффекты/
протекция органов-мишеней*
- **Замедление прогрессирования
болезни**

Благодарю за внимание